

Aus der Medizinischen Klinik
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Henning

Die Wirkung entzündungshemmender Pharmaka auf Sekretion und Motilität des menschlichen Körpers

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Oswald Tauber
aus Erlangen

1965

Meinen Eltern
in Verehrung und Dankbarkeit
zugeeignet.

Dekan: Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Keidel

Referent: Prof. Dr. med. Norbert Henning

Coreferent: Prof. Dr. med. Gerd Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 1. 7. 1965



Sonderdruck aus:

» **ARZNEIMITTEL-FORSCHUNG** «

» **DRUG RESEARCH** «

Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) **16**, 155--162 (1966)

Editio Cantor / Aulendorf i. Württ.

Aus der

Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg;

Direktor: Professor Dr. N. Henning

**Wirkung entzündungshemmender
Pharmaka auf Sekretion und Motilität
des menschlichen Magens**

Herrn Dr. Werner Saenger zum 60. Geburtstag gewidmet

Von

**O. Tauber, E. Schmid, K. Heinkel
und N. Henning**

mit statistischen Auswertungen von E. Roth und H. J. Pesch



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548619_0092

Wirkung entzündungshemmender Pharmaka auf Sekretion und Motilität des menschlichen Magens *)

Herrn Dr. Werner Saenger zum 60. Geburtstag gewidmet

Von O. Tauber **), E. Schmid, K. Heinkel
und N. Henning

mit statistischen Auswertungen von E. Roth und H. J. Pesch

Untersuchungen über die Beeinflussung der Säuresekretion durch Phenylbutazon haben bisher zu widerspruchsvollen Ergebnissen geführt. Beim Hund bewirkt Phenylbutazon eine vermehrte Säuresekretion (Christeas u. Mitarb. [11]; Kirsner u. Ford [22]). An Ratten und Meerschweinchen wurde dagegen eine Sekretionshemmung beobachtet (Bonfils u. Mitarb. [5]; Watt u. Wilson [42]). Die Ergebnisse am Menschen sind ebenfalls uneinheitlich (Barczyk u. Röth [5]; Bellomo u. Fusco [4]; Bonfils u. Mitarb. [6]; Giordano u. Odoardi [14]; Kirsner u. Ford [21]). Die verschiedenen Applikationsarten und Untersuchungstechniken können einige der beobachteten Differenzen erklären. Aussagen über das Verhalten der Säuresekretion sollten durch statistische Prüfmethode gesichert sein, was in den bisherigen Publikationen nicht der Fall war.

Sämtliche entzündungshemmende Medikamente können Nebenwirkungen im Magen-Darm-Kanal erzeugen. Außer der Entstehung oder Aktivierung von Ulcera werden Blutungen sowie verschiedenartige „Magenbeschwerden“ erwähnt (Bonfils u. Mitarb. [6]; Kuzell u. Mitarb. [23, 24]; Übersicht s. v. Rechenberg [30]). Berücksichtigt man die neueren Forschungsergebnisse über die Ulcusentstehung (Skoryna [35]), so erscheint es angebracht, die Wirkung von Antiphlogistica auf verschiedene Magenfunktionen zu untersuchen. Die Stimulierung der Säure- und Pepsinogensekretion wird von vielen Autoren als ur-

*) Teilergebnisse wurden von E. Schmid u. Mitarb. auf der 19. Tagg. der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Wiesbaden 1964, und beim International Symposium on Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Mailand 1964, vorgetragen.

**) D 29.

sächlicher Faktor für die Nebenwirkungen am Magen diskutiert (Übersicht s. Varro u. Csernay [40]). Eine Kontrolle dieser Magenfunktionen und ihrer Veränderungen durch Phenylbutazon und seine Derivate könnte dazu beitragen, das Risiko gastrointestinaler Störungen durch diese Substanzen einzuschätzen.

Wir untersuchten die Wirkung von Placebo, Phenylbutazon (Butazolidin®), Phenylbutazon in Form von Manteltabletten (Butazolidin-Alka®) sowie von Oxyphenbutazon (Tanderil®*) auf Sekretionsvolumen, pH und Pepsinogen des Magensaftes sowie die Magenmotilität. Ferner verfolgten wir das Verhalten der Pepsinogenausscheidung im Harn. Die Ergebnisse wurden mit verschiedenen statistischen Prüfverfahren ausgewertet.

Methodik

75 Patientinnen der Klinik im Alter von 17–64 Jahren wurden untersucht. 13 Versuchspersonen (Vp.) erhielten 9 Tage lang 4×2 Placebo-Dragees, 28 Vp. 4×1 Butazolidin-Dragee zu 200 mg, weitere 18 Vp. 4×2 Butazolidin-Alka-Manteltabletten à 100 mg. 4×2 Tanderil-Dragees zu 100 mg wurden 14 Vp. täglich gegeben. Vor und nach Abschluß der Behandlung wurde nüchtern zur gleichen Tageszeit die Magentätigkeit untersucht. Die Kontrollen erfolgten jeweils 12–16 h nach der letzten Medikamenteneinnahme. Antacida, Spasmolytica, andere entzündungshemmende oder analgetische Medikamente sowie Psychopharmaka und blutdrucksenkende Mittel wurden während der Versuchsdauer vermieden.

Den Magensaft entnahmen wir mit der Einhorn-Sonde oder mit einer doppelumigen Ballonsonde nach Aspiration und Verwerfen des Nüchterninhaltes in 15-min-Abständen während 2 h. Zusätzliche Sekretionsreize wurden nicht angewendet. Die Säurekonzentrationen wurden mit der pH-Glaselektrode gemessen. Eine Aufzeichnung der Magenmotilität erfolgte mit einer Magenballonsonde über eine Marey'sche Kapsel [7, 18, 32]. Ein Basaldruck von 3 cm H₂O wurde in allen Versuchen vorgelegt.

Vor Versuchsbeginn sowie jeden 2. Tag während und nach Abschluß der Behandlung wurde der 24-h-Harn für die Bestimmung des Uropepsinogens gesammelt.

In Magensaft und Harn wurde die peptische Aktivität kolorimetrisch über das aus Hämoglobin freigesetzte Tyrosin gemessen (Anson [2]; Heinkel u. Breining [17]; Merten u. Mitarb. [27, 28]).

Auswertung

Bei den untersuchten Probanden waren Acidität nach Coffein-Probetrunk und/oder morphologischer Befund der Magenschleimhaut aus der klinischen Untersuchung bekannt. Die Versuchsgruppen wurden auf Homogenität geprüft und dann weiter analysiert.

Bei den Prüfverfahren wurden die Korrelationskoeffizienten nach Bravais-Pearson errechnet. Darüber hinaus wurde die Faktorenanalyse nach Thurstone vorgenommen, um die gemeinsamen Determinanten der Variablen zu erkennen.

Mit der Rangreihen-Korrelation zwischen Ausgangswert und Veränderung nach Spearman wurde geprüft, inwieweit Veränderungen der einzelnen Variablen vom Ausgangswert abhängen. Die Berechnung der Signifikanz der durch Pharmaka bedingten

*) Für die Überlassung von Versuchsmengen der Präparate danken wir der Firma Dr. Karl Thomae GmbH, Biberach/Riß.

Veränderungen einzelner Variablen erfolgte mit dem verteilungsfreien Test nach Wilcoxon, da keine Annahme über die den Stichproben zugrunde liegenden Parameter getroffen werden konnten. Die Arbeitshypothese über die Wirkung der Pharmaka ließ die Verwendung des einseitigen Tests auf Signifikanz zu.

Bei den Behandlungsverfahren mit Oxyphenbutazon und Phenylbutazon ohne Motilitätsregistrierung wurde eine Analyse der Hauptkomponenten mit der Methode des Verallgemeinerten Abstandes nach Mahalanobis bzw. R. A. Fisher durchgeführt*).

Ergebnisse

Die Prüfung der Stichproben auf Homogenität mit der Varianzanalyse zeigte, daß die Gruppe normacider Probanden vergleichbare Ausgangswerte aufwies und damit die Bedingungen zur weiteren statistischen Auswertung erfüllte. Patienten mit Anacidität bei bi-optisch gesicherter atrophischer Gastritis oder ausgeprägter chronischer Oberflächengastritis waren getrennt zu beurteilen. Die Homogenitätsprüfung zeigte weiterhin, daß für die Beurteilung der Magensekretion nach Pharmaka Fälle, die mit der einfachen Magensonde untersucht wurden, und Patienten, bei denen die Motilität mit der Ballonsonde registriert wurde, ebenfalls getrennt ausgewertet werden mußten. Ein zusätzlicher Einfluß des Magenballons auf die durch Pharmaka verursachten Sekretionsänderungen war damit wahrscheinlich.

Bei der Korrelationsprüfung wurden als Versuchsgruppe I die Behandlungsfälle mit Oxyphenbutazon und Phenylbutazon ohne Motilitätsregistrierung bestimmt. Versuchsgruppe II umfaßte die Gruppen Placebo, Phenylbutazon und Butazolidin-Alka-Tabletten mit Motilitätsregistrierung.

Für die Fälle der ersten Versuchsgruppe bestand zwischen Saftvolumen und Pepsinogenausscheidung/h eine hoch signifikante Korrelation. Gleichzeitig waren Beziehungen vorhanden zwischen Sekretionsvolumen und pH, pH und Pepsinogenkonzentration sowie Pepsinogenkonzentration und Pepsinogenausscheidung/h (Tab. 1). Die Beziehung zwischen Saftvolumen und pH sowie zwischen pH und Pepsinogenausscheidung/h war bei der Gruppe mit Motilitätsregistrierung nicht zu beweisen. Allein zwischen Sekretionsvolumen und Pepsinogenausscheidung/h bestand eine gesicherte Abhängigkeit. Keine Korrelationen waren zwischen den Meßgrößen der Magensekretion und der Motilität festzustellen (Tab. 2).

*) Herrn Dipl.-Math. K. G. Liebrich, Biberach/Riß, danken wir für die Berechnung der Hauptkomponenten und ihre statistische Bewertung.

Tab. 1: Korrelationskoeffizienten der untersuchten Magensekretion bei der Versuchsgruppe I — Oxyphenbutazon und Phenylbutazon-Behandlungsgruppe ohne Motilitätsregistrierung. (s) = signifikante Korrelation bei 95% Vertrauensgrenze.

Volumen ml/h	pH	Pepsinogen E/ml	Pepsinogen E/h
Saftvolumen ml/h	0,34 (s)	0,23	0,75 (s)
pH	—	—0,88 (s)	—0,77 (s)
Pepsinogen E/ml		—	0,75 (s)
Pepsinogen E/h			—

Tab. 2: Korrelationskoeffizienten der untersuchten Magenfunktionen bei der Versuchsgruppe II — Placebo, Phenylbutazon und Phenylbutazon-Mantel-Tabletten mit Motilitätsregistrierung. (s) = signifikante Korrelation bei 95% Vertrauensgrenze.

Volumen ml/h	pH	Pepsinogen E/h	Freq/h	Ampl. cm H ₂ O
Saftvolumen ml/h	0,27	0,71 (s)	—0,01	0,10
pH	—	0,27	—0,04	—0,14
Pepsinogen E/h		—	0,11	0,13
Motilität Freq/h			—	0,15
Motilität Amplitude in cm H ₂ O				—

Benutzt man die Faktorenanalyse nach Thurstone, so lassen sich 3 Faktoren herausstellen, die als gemeinsame Determinanten für die untersuchten Variablen angenommen werden müssen. Faktor I bestimmt im wesentlichen das Sekretionsvolumen und die Pepsinogenausscheidung. Faktor II ist ein reiner Motilitätsfaktor. Vom Faktor III hängen pH und Magensaftvolumen/h ab. Diese drei Faktoren sind nach der statistischen Analyse voneinander unabhängig (Tab. 3).

Die Rangreihenkorrelation nach Spearman zeigte, daß neben den durch die Pharmaka bedingten Veränderungen der einzelnen Variablen die Ausgangswerte mitberücksichtigt werden müssen. Eine Abhängigkeit war bei den Fällen mit Oxyphenbutazon-Behandlung

Tab. 3: Rotierende Faktorenmatrix für Versuchsgruppe II.

	Faktor I	Faktor II	Faktor III	h^2
Saftvolumen ml/h	0,62	0,09	0,66	0,83
pH	-0,23	-0,03	0,63	0,45
Pepsinogen E/h	0,97	-0,08	0,00	0,95
Motilität Freq/h	-0,09	0,43	-0,04	0,19
Motilität Amplitude in cm H ₂ O	0,15	0,42	-0,09	0,21

hinsichtlich des pH gesichert, in den anderen Gruppen als Trend zu beachten.

Oxyphenbutazon bewirkte eine Zunahme des Magensaftes/h, die im Mittel 16,20% betrug und nach dem Wilcoxon-Test als wahrscheinlich gesichert anzunehmen war (Abb. 1). An den Mittelwerten des pH

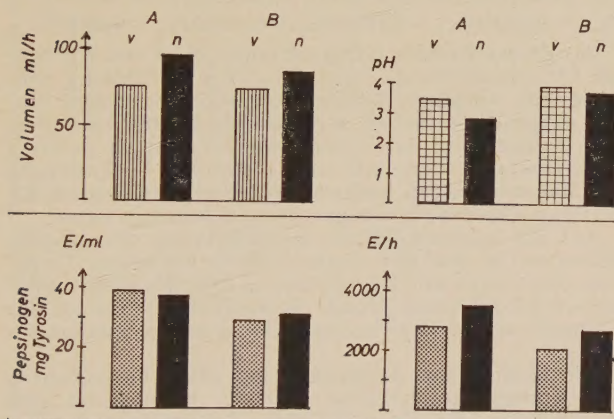


Abb. 1: Verhalten von Sekretionsvolumen, pH und Pepsinogenausscheidung des Magensaftes vor und nach 9tägiger Behandlung mit Butazolidin (A) und Tanderil (B). Die schwarzen Säulen geben jeweils die Mittelwerte nach Therapie wieder.

wurden keine Veränderungen beobachtet. Differenzierte man nach den Ausgangswerten in einen schwach sauren Bereich und einen stärker sauren Bereich, so war bei ersterem eine Säuerung, bei letzterem eine Verschiebung zum neutraleren Bereich nachzuweisen. Diese Aussage ist mit dem Rangreihen-Korrelationstest nach Spearman gesichert. Die Pepsinogenkonzentration des Magensaftes blieb unbeeinflusst. Die Mengenausscheidung/h verhielt sich wie die Volumensekretion.

Die 9tägige Behandlung mit Phenylbutazon verursachte in sämtlichen Fällen eine Zunahme der Magensaftsekretion von durchschnittlich 28%. Die Konzentrationszunahme der H-Ionen im Magensaft konnte statistisch nicht gesichert werden. Bei einem Mittelwertsunterschied von 0,72 pH-Einheiten (Abb. 1) ergab sich aber unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Sekretvolumens eine vermehrte Produktion saurer Valenzen. Die Pepsinogenkonzentration blieb praktisch unverändert, die Pepsinogenausscheidung/h nahm im Mittel um 24% zu.

Zum Vergleich der Behandlungsverfahren mit Oxyphenbutazon und Phenylbutazon wurde die Hauptkomponentenanalyse nach Mahalanobis bzw. R. A. Fisher angewendet. Hierzu wurde diejenige lineare Funktion berechnet, welche die maximale Trenninformation zwischen den untersuchten Variablen liefert. Die erste Hauptkomponente hatte folgende Gestalt:

$$k_1 = 0,010509x_1 - 0,453099x_2 - 0,001594x_3 - 0,000871x_4$$

Für Phenylbutazon nahm sie einen Wert von 1,157908, für Oxyphenbutazon einen Wert von 0,372340 an. Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen waren demnach statistisch wahrscheinlich. Bei gemeinsamer Auswertung der untersuchten Variablen bewirkt Phenylbutazon demnach eine gesicherte Veränderung der Magensekretion, während für Oxyphenbutazon die Nullhypothese nicht ausgeschlossen werden kann.

Auf die unterschiedliche Beeinflussung der Magensekretion in den mit Butazolidin behandelten Gruppen ohne bzw. mit Registrierung der Motilität wurde bereits hingewiesen. Daher war nur der Vergleich der Gruppen mit Motilitätsregistrierung untereinander zulässig.

Hinsichtlich der Ausgangswerte aller Variablen in den Untersuchungsreihen Placebo, Butazolidin und Butazolidin-Alka-Manteltabletten fand sich bei der Varianzanalyse eine dem Zufall entsprechende Streuung. Die einzelnen Versuchsgruppen waren daher statistisch vergleichbar.

Tab. 4 enthält die signifikanten Veränderungen der Mittelwerte durch Pharmaka sowie die Tendenzen. Daneben sind die individuellen Veränderungen in Abhängigkeit von den Ausgangswerten als Tendenzen, also nicht statistisch gesichert, eingetragen.

Placebo-Dragees hatten keinen Einfluß auf das Sekretionsvolumen. Die geringfügige Abnahme des pH-Mittelwerts und die Zunahme von Pepsinogenkonzentration und -Ausscheidung/h waren statistisch nicht bedeutsam (Abb. 2, Tab. 4). Frequenz und Größe der

Tab. 4: Veränderungen der Meßwerte nach Behandlung mit Placcho, Butazolidin und Butazolidin-Alka-Mantabletten. (s) = Zufallswahrscheinlichkeit < 5%, (ss) = Zufallswahrscheinlichkeit < 1%.

		Sekretionsvolumen	pH	Pepsinogen-Ausscheidg.	Frequenz	Motilität	Amplitude
Placcho	Signif. Veränderung des Mittelwertes (Tendenz:)	keine (größer)	keine (saurer)	keine (größer)	keine (zunehmend)	keine (s)	Vergrößerung —
	Indiv. Veränderung in Abhängigkeit v. Ausgangswert (Tendenz)	keine	„stark“ saures pH → neutraler, „schwach“ saur. pH → saurer	geringere Werte nehmen zu, höhere ab	geringere Werte nehmen zu, höhere ab	keine	keine
	Signif. Veränderung des Mittelwertes (Tendenz:)	Zunahme (ss) —	keine (saurer)	Zunahme (ss) —	Abnahme (ss) —	keine	keine (kleiner)
	Indiv. Veränderung in Abhängigkeit v. Ausgangswert (Tendenz)	keine	„stark“ saures pH → neutraler, „schwach“ saur. pH → saurer	keine	keine	keine	keine Amplit. größer, große Amplit. geringer
Butazolidin — Mantabletten	Signif. Veränderung des Mittelwertes (Tendenz:)	Zunahme (ss) —	„neutraler“ (ss) —	keine —	Abnahme (ss) —	Verkleinerung (ss) —	—
	Indiv. Veränderung in Abhängigkeit v. Ausgangswert (Tendenz)	geringe Werte nehmen prop. mehr zu als höhere	keine	keine	keine	keine	keine

Magenkontraktionen waren nach der Behandlung mit Placebo größer. Der Unterschied ist für die mittlere Kontraktionsamplitude gesichert.

In Abb. 2 sind auch die Mittelwertsergebnisse der Untersuchungsreihen mit Phenylbutazon und Butazolidin-Alka-Manteltabletten eingezeichnet. Die Steigerung des Saftvolumens um 57% bzw. 43% bei beiden Applikationsformen ist signifikant mit einer Zufallswahrscheinlichkeit $< 1\%$. Dagegen waren die Veränderungen des Sekretionsvolumens nach Butazolidin-Dragees

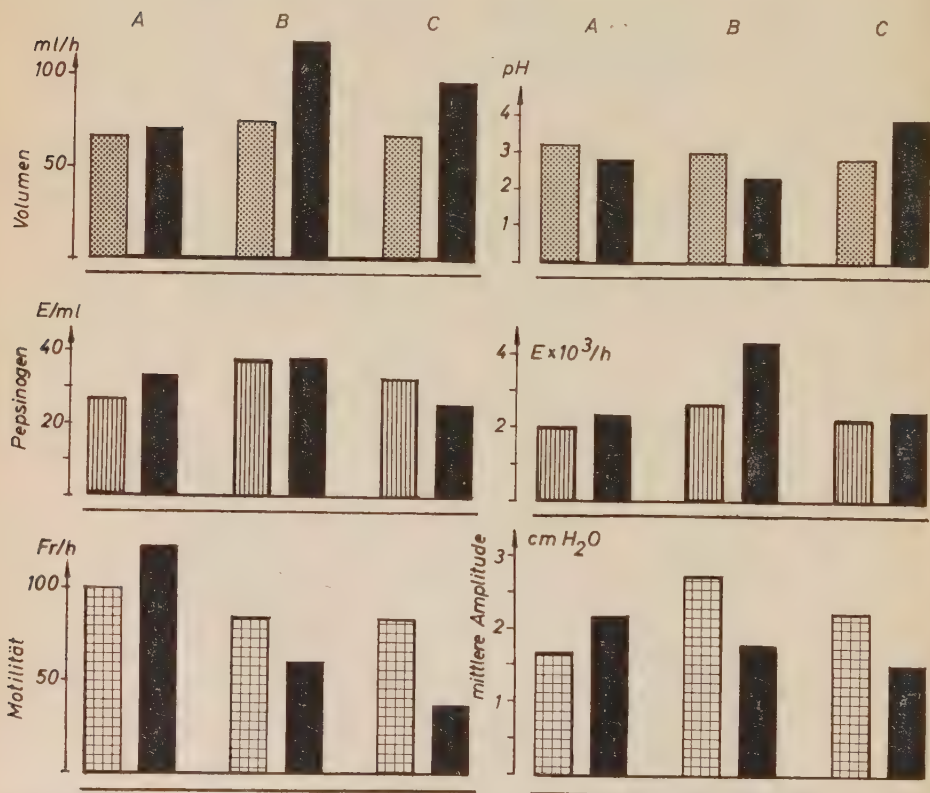


Abb. 2: Mittelwerte von Sekretionsvolumen, pH, Pepsinogen (E/ml und E/h) und von Frequenz und Amplitude der Magenmotilität vor und nach 9tägiger Zufuhr von Placebo (A), Butazolidin (B) und Butazolidin-Alka-Manteltabletten (C). Die schwarzen Säulen entsprechen jeweils den Mittelwerten nach Behandlung.

und Butazolidin-Alka-Manteltabletten voneinander statistisch nicht zu unterscheiden.

Die Applikationsformen Butazolidin und Butazolidin-Alka-Manteltabletten hatten eine unterschiedliche Beeinflussung des pH zur Folge. Die stärkere Säuerung nach Behandlung mit Butazolidin um durchschnittlich 0,65 pH-Einheiten war statistisch nicht zu beweisen. Nur in 7 von 10 Fällen fiel der pH-Wert ab, bei 3 Fällen zeigte sich die gegenteilige Reaktion. Unter Berücksichtigung des erhöhten Magensaftvolumens ergibt sich jedoch ein Anstieg der Säuresekretion unter der Behandlung mit Butazolidin. Von 14 Fällen mit Butazolidin-Alka-Gabe hatten 10 Probanden nach 9tägiger Behandlung einen neutraleren Magensaft mit einer Mittelwertsdifferenz von 1,71 pH-Einheiten. Diese Differenz hatte weniger als 1% Zufallswahrscheinlichkeit.

Während die Ausgangs- und Kontrollwerte der Pepsinogenkonzentration identisch waren, bestand nach Verabreichung von Butazolidin-Alka-Manteltabletten eine Verminderung, die jedoch die Grenzen der statistischen Sicherung nicht erreichte. Als Summenfunktion von Pepsinogenkonzentration und Volumensekretion ergab sich ein Ausgleich bei den mit Butazolidin-Alka-Manteltabletten behandelten Fällen und eine statistisch gesicherte Zunahme der Fermentproduktion/h um 66% für Butazolidin (Abb. 2, Tab. 4).

Im Gegensatz zu den mit Placebo behandelten Fällen nahmen Zahl und Amplitudenhöhe der Magenkontraktionen im Mittel ab (Abb. 2). Diese Aussage ist für Frequenz und Amplitude unter der Wirkung von Butazolidin-Alka-Manteltabletten sowie für die Frequenz nach Butazolidin-Verabreichung bei der 1%-Überschneidungsgrenze für Zufall gesichert, für die mittlere Kontraktionsamplitude bei Butazolidin wegen 2 „Ausreißern“ jedoch nur als Trend festzustellen.

Die zahlenmäßig ausgedrückte Motilitätsbeeinflussung war bei Ausgangswerten mit hoher Aktivität weniger instruktiv als die Gesamtbewertung des Kurvenverlaufs (Abb. 3). Eine getrennte statistische Analyse der Beeinflussung von A- und B-Wellen durch Phenylbutazon und Butazolidin-Alka-Manteltabletten war wegen der unterschiedlichen Häufigkeit bei den einzelnen Versuchspersonen jedoch nicht möglich, weshalb die Kontraktionsamplituden gemittelt wurden. B-Wellen mit hoher Kontraktionsamplitude (Code, Hightower u. Morlock [12]) wurden bevorzugt unterdrückt (Abb. 3). Die langsamen, innerhalb von 3–5 min ablaufenden C-Wellen waren in unserem Beobachtungsgut selten.

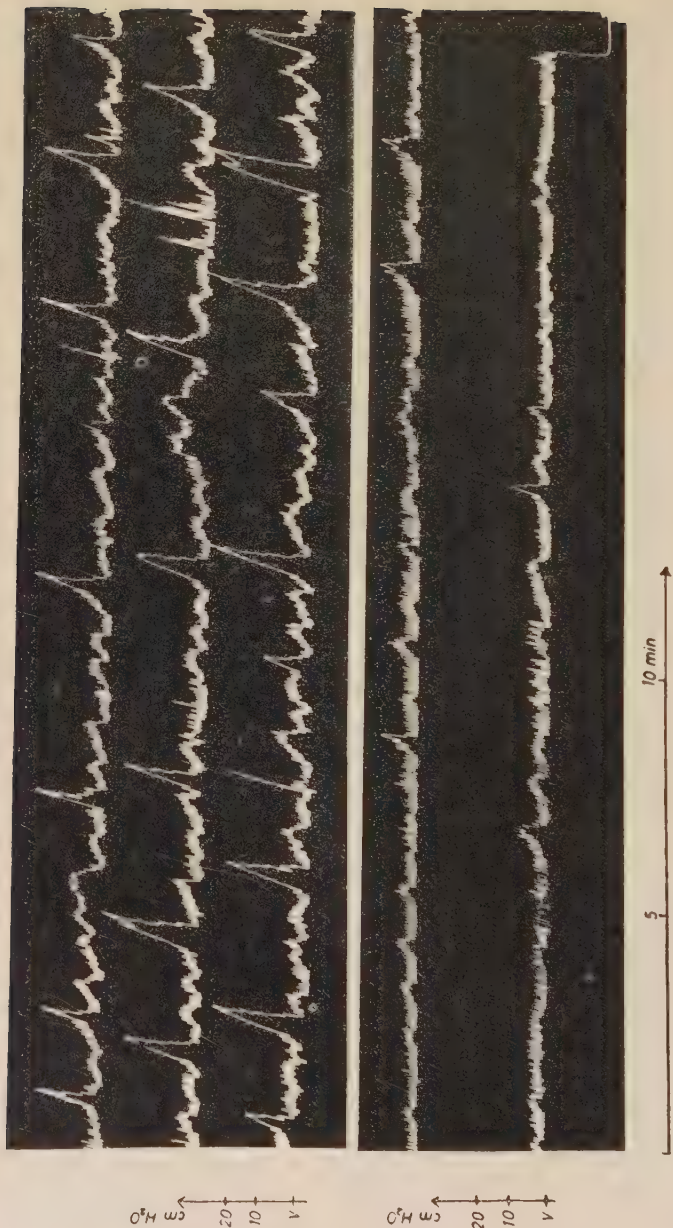


Abb. 3: Magenmotilität vor (obere Kurven) und nach (untere Kurven) 9tägiger Behandlung mit Butazolidin. Nach Phenylbutazon verschwinden die vor Behandlung häufigen B-Wellen und die beiden C-Wellen (1. u. 2. Reihe). V = Vorspanndruck des Ballons.

Versucht man, entsprechend der in Tab. 3 aufgeführten Faktorenanalyse diese Funktionsbeeinflussung zu charakterisieren, so lassen sich folgende Arbeitshypothesen aufstellen:

Unter Placebo-Behandlung werden die in der Faktorenanalyse berücksichtigten Magenfunktionen nicht verändert. Butazolidin-Dragees scheinen den Faktor I (Sekretvolumen und Pepsinogenausscheidung) sowie den Motilitätsfaktor II, Butazolidin-Alka-Manteltabletten neben dem Motilitätsfaktor vor allem Faktor III (pH und Magensaftvolumen/h) zu beeinflussen.

Die Pepsinogenausscheidung im 24-h-Harn ergibt Hinweise auf die Sekretionsaktivität des Magens (Heinkel u. Breining [17]; Merten [25, 26, 27, 28]). Erwartungsgemäß fanden sich bei 275 Bestimmungen an 55 Probanden starke individuelle Schwankungen. Bei den Mittelwerten konnte besonders nach Verabreichung von Butazolidin-Alka-Manteltabletten ein annähernd linearer Abfall bis zum 7. Untersuchungstag festgestellt werden. Die übrigen Substanzen zeigten bereits am 3. und 5. Tag nach geringer Reduktion der Ausscheidung einen Anstieg zu dem Bereich der Ausgangswerte (Abb. 4). Der Versuch einer statistischen Sicherung scheiterte an der Variationsbreite der Einzelbeobachtungen.

Aus den bisher genannten Untersuchungsreihen wurden Fälle mit Anacidität und ausgeprägter Gastri-

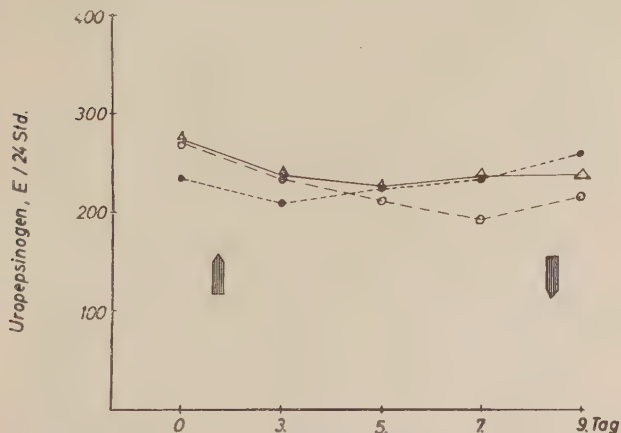


Abb. 4: Pepsinogenausscheidung im 24-h-Harn vor, während (zwischen den Pfeilen) und nach Behandlung mit Butazolidin (●—●), Butazolidin-Alka-Manteltabletten (○—○) bzw. Tanderil (△—△).

Tab. 5: Einfluß verschiedener antiphlogistischer Pharmaka auf sekretorische Magenfunktionen der Versuchspersonen mit Anacidität und bioptisch gesicherter schwerer Gastritis. Fall 1.—4.: Butazolidin ohne Motilität, Fall 5.—7.: Butazolidin mit Motilität, Fall 8.—11. Butazolidin-Alka-Mantel-tabletten mit Motilität, Fall 12.—14. Tanderil ohne Motilität.

vor Behandlung					nach Behandlung			
Nr.	Magenpepsinogen				Magenpepsinogen			
	Vol.	pH	E/ml	E/h	Vol.	pH	E/ml	E/h
1.	64	6,9	1325	848	72	6,0	1450	1044
2.	45	7,4	1527	676	55	6,0	1850	1017
3.	85	5,8	4150	3527	95	7,2	3500	3325
4.	55	7,5	2550	1402	85	6,5	2975	2528
5.	80	8,4	724	579	105	7,0	1200	1260
6.	50	8,0	875	437	75	8,4	200	150
7.	95	6,9	840	798	135	7,2	720	972
8.	50	7,7	275	137	80	6,3	1150	920
9.	75	6,0	3825	2868	80	8,1	1025	820
10.	70	6,9	1525	927	85	7,1	625	551
11.	25	7,2	1150	287	35	7,2	4000	1400
12.	48	7,3	1150	552	55	6,7	1275	701
13.	60	7,8	725	435	70	7,4	880	616
14.	130	7,6	750	975	110	7,7	675	742

tis im bioptisch-histologischem Bild herausgenommen. Eine statistische Analyse war wegen der kleinen Fallzahl nicht sinnvoll. Die Einzelergebnisse sind als Kasuistik in Tab. 5 aufgeführt. Allein das Magensaftvolumen scheint auch bei diesen Gruppen anzusteigen. Die übrigen Werte bewegen sich teils in der methodischen Fehlergrenze, teils in der Variabilität des Einzelfalles. Eine charakteristische Änderung des pH und der Fermentproduktion war nicht festzustellen.

Diskussion

Untersuchungen der Magenmotilität und der Fermentausscheidung gehören nicht zur klinischen Routinediagnostik. Bei einer Prüfung magenwirksamer Pharmaka scheint es angezeigt, diese Magenfunktionen auch zu kontrollieren.

Die Methode nach Anson [2] zur Bestimmung der proteolytischen Aktivität bei verschiedenem pH ist seit langem bekannt. Klinische Reihenuntersuchungen über die Sekretion der Fermente in den Mageninhalt, den physiologischen Übertritt in die Blutbahn und die Ausscheidung in den Harn wurden von Heinkel u. Baumer [15], Heinkel u. Mitarb. [16], Hein-

kel u. Breining [17], Merten u. Mitarb. [25, 27, 28] und Varro u. Mitarb. [41] publiziert. Bei den Untersuchungen von Heinkel u. Mitarb. wurde auch der morphologische Befund der Magenschleimhaut berücksichtigt.

Im Vergleich zu den niedermolekularen synthetischen Estern ist das großmolekulare Hämoglobin als Substrat der Proteolyse relativ unspezifisch. Die gewählte Methodik hat jedoch genügenden Aussagewert für die vorliegende Fragestellung und gestattet den Vergleich mit Untersuchungsergebnissen anderer Autoren. In der vorliegenden Arbeit wurde nur das dem Pepsin typische pH-Optimum von 1,8 gewählt. Das Leersekret wurde, abgesehen von der eingeführten Magensonde, ohne Sekretstimulantien gesammelt. Diese Versuchsanordnung gibt vor allem Auskunft über die zentrale, d. h. über den N. vagus laufende Stimulation der Fermentsekretion und bezieht die humorale Selbstregulation der Magensekretion ein.

Wesentlich für die vorliegende Auswertung ist die Prüfung, ob einzelne Gruppen statistisch miteinander verglichen werden dürfen, d. h. ob das Ausgangsmaterial homogen ist. Bereits das Einführen einer Ballonsonde mußte als Eingriff in die Sekretionsregulation gewertet werden, da die Magensekretion bei Probanden mit einfacher Einhorn-Sonde und Ballondoppelsonde durch Phenylbutazon unterschiedlich beeinflusst wurde. Ein durch den Magenballon ausgeübter Reiz kann vielleicht über den Gastrinmechanismus einen zusätzlichen wirksamen Stimulus darstellen. Dabei besteht die Möglichkeit eine Sensibilisierung für andersartige Reize mit direkter oder indirekter humoraler Wirkung (Stavney u. Mitarb. [38]). Mit der Ballonsondentechnik untersuchte Gruppen waren in sich homogen wie die anderen Untersuchungen mit einfacher Magensonde. Auch der histologische Zustand der Magenschleimhaut, der bei den vorliegenden Patienten bioptisch-morphologisch untersucht war, wurde berücksichtigt. Nach den vorliegenden Resultaten darf man bei einer Funktionsanalyse mit statistischer Auswertung der Ergebnisse die verschiedenen Gruppen nicht zusammenwerfen.

Die Beeinflussung von Magenfunktionen durch Pharmaka wurde u. E. erstmalig nach solchen Kriterien beurteilt, obwohl sie statistischen Routinemethoden entsprechen [13, 31].

Hinsichtlich des Einflusses von Phenylbutazon auf die Säure- und Pepsinsekretion können die vorgelegten Ergebnisse in einzelnen Punkten mit den Unter-

suchungen von Bellomo u. Fusco [4] sowie Kirsner u. Ford [21] verglichen werden. Barczyk u. Röth [5], Bonfils u. Mitarb. [6] sowie Giordano u. Odoardi [14] haben inhomogene kleine Stichproben unter alleiniger Berücksichtigung der aktuellen Acidität vorgelegt. Es wird zu wenig beachtet, daß für pH-Ausgangswerte von 3—4 die Titration ungenügende Aussagen liefert. Aus diesem Grunde haben wir die pH-Messung für die vorliegende Fragestellung vorgezogen. Die pH-Nüchternwerte des ausgewerteten Kollektivs von Patienten mit normaler Magenschleimhaut oder geringer Oberflächengastritis entsprechen den mit der Endoradiosonde (Heidelberger Kapsel) gewonnenen Untersuchungsergebnissen über die Nüchternacidität (Chatzipanagiotou [10]). Der häufig diskutierte Sondenreiz auf die Säureleersekretion scheint daher selbst bei längerer Verweildauer der Magensonde die Ergebnisse nicht wesentlich zu beeinflussen. Hinsichtlich der Volumenzunahme entsprechen unsere Resultate denen von Bellomo u. Fusco [4], während Kirsner u. Ford [21] im akuten Versuch ein Ansteigen der aktuellen Acidität, seltener eine Zunahme der Volumensekretion finden. Allerdings sind auch diesen Arbeiten keine Aussagen zu entnehmen, ob die Acidität signifikant durch Phenylbutazon beeinflusst wird. Angaben über die Homogenität der Stichproben fehlen ebenfalls.

Überraschenderweise konnten keine Literaturhinweise auf die Beeinflussung der Motilität und der Pepsinogensekretion durch Antiphlogistica vom Typ des Phenylbutazon gefunden werden. Für die Beantwortung der aufgeworfenen Fragen dürfen diese Funktionsgrößen jedoch nicht übergangen werden, insbesondere wenn man die peptische Genese von Ulcera als Blutungsursache anerkennt. Unsere Untersuchungen ergaben für Phenylbutazon eine gesicherte Zunahme der Pepsinogensekretion, für Oxyphenbutazon einen nicht gesicherten Trend zur Erhöhung. Da die Ausscheidung von Pepsinogen im Harn nicht zunahm, scheint es sich um einen gerichteten Effekt zu handeln, ohne daß gleichzeitig ein vermehrter Enzymübertritt in die Blutbahn erfolgt. Phenylbutazon und seine Derivate scheinen sich in dieser Hinsicht grundsätzlich von ACTH und Glucocorticoiden zu unterscheiden, welche die Pepsinogenausscheidung im Harn erhöhen (Hirschowitz u. Streeten [19]; Merten u. Mitarb. [27]; Plainos u. Mitarb. [29]; Spiro u. Mitarb. [36, 37]; Westphal u. Mitarb. [43]).

Bei der statistischen Auswertung unserer Untersuchungsergebnisse war noch zu berücksichtigen, daß Sekretionsvolumen, pH und Pepsinogenausscheidung miteinander korreliert waren. Für den Vergleich der Untersuchungsreihen Phenylbutazon und Oxyphenbutazon ergab die Analyse der Hauptkomponente zusätzliche Aufschlüsse. Nach dem errechneten Wert für die erste Hauptkomponente ergibt sich die statistisch gesicherte Aussage, daß Phenylbutazon die Sekretion sauren, pepsinhaltigen Magensaftes steigert, während sich das Sekretionsverhalten des Magens vor und nach Behandlung mit Oxyphenbutazon nicht gesichert voneinander unterscheidet. Da alle Untersuchungen nach Abschluß der Behandlung 12–16 h nach Absetzen des Medikaments vorgenommen wurden, könnte man vermuten, daß der Effekt von Oxyphenbutazon auf die Magensekretion rascher abklingt als die Butazolidin-Wirkung. Untersuchungen über die Verweildauer der Substanzen im menschlichen Organismus ergaben für Phenylbutazon und Oxyphenbutazon eine biologische Halbwertszeit von 72 h (Burns u. Mitarb. [8, 9]). Gegen eine raschere Elimination von Oxyphenbutazon sprechen auch eigene Kontrollen der Magenmotilität, die ähnlich wie durch Phenylbutazon gehemmt wird. Ob die unterschiedliche Beeinflussung der Magensekretion durch Phenylbutazon und Oxyphenbutazon lokal über die Magenschleimhaut oder über zentrale Faktoren zu erklären ist, muß vorläufig offen bleiben.

Kürzlich wurden Befunde vorgelegt, nach denen *Antiphlogistica* intrazellulär durch Blockierung von Enzymsystemen (Whitehouse [44]) die Magensekretion beeinflussen sollen. Diese *in vitro* gewonnenen Ergebnisse lassen sich auf die Verhältnisse *in vivo* nicht übertragen.

Diskutiert man Beziehungen zwischen dem Einfluß der entzündungshemmenden Substanzen auf Säure- und Pepsinogensekretion und ihrer Verträglichkeit für den Magen, so würden unsere Untersuchungsergebnisse dafür sprechen, daß Oxyphenbutazon besser als Phenylbutazon toleriert wird. Tierexperimentelle Befunde mit einer geringeren ulcerogenen Wirkung unterstreichen diese Aussage (Wilhelmi [46]). Auch von klinischer Seite wird die gute Verträglichkeit von Oxyphenbutazon für den Magen hervorgehoben (Allöwer [1]).

Die Aussagen über die Wirkungen von Phenylbutazon und Oxyphenbutazon auf die sekretorische Magenfunktion wurden durch Placebo-Untersuchungen gestützt. Placebo waren ohne Einfluß. Diese Placebo-

Versuche waren auch für die Bewertung der Motilitätsprüfung von ausschlaggebender Bedeutung. Im Leerversuch fanden wir bei der Kontrolluntersuchung für die Frequenz der Magenkontraktionen einen Trend zur Zunahme, für die Amplitudenhöhe eine statistisch gesicherte Steigerung. Möglicherweise waren die emotionellen Auswirkungen der zweiten Magenuntersuchung im Sinne einer psychogenen Hemmung der Motorik schwächer, so daß der Ballonreiz mit einem vorgelegten Druck von 3 cm H₂O vermehrt typische Kontraktionen auslöste. Im Gegensatz zur Placebo-Reihe wurde die Kontraktilität durch Phenylbutazon in Form handelsüblicher Dragées oder Manteltabletten gedämpft. Die statistische Sicherung des Unterschieds zwischen der Vor- und Nachuntersuchung stützt die Interpretation als pharmakologisch bedingte Motilitätshemmung.

Tierversuche ergaben am isolierten Organ bei hoher Phenylbutazon-Konzentration im Organbad eine Hemmung der Spontanmotorik und einen spasmolytischen Effekt (Wilhelmi [45]). Beim Menschen wurden bisher keine entsprechenden Untersuchungen vorgenommen. Überraschend und vom pharmakologischen Experiment her nicht vorherzusehen war der Befund, daß Phenylbutazon und seine Derivate bereits im Bereich therapeutischer Dosen beim Menschen zur ausgeprägten Hemmung der Magenmotilität führen. Da die letzte Medikamentengabe 12–16 h vor der Kontrolluntersuchung erfolgte, muß eine Depotwirkung der therapeutischen Dosen vorgelegen haben, die der langen Halbwertszeit dieser Derivate entspricht. Wiederholte Kontrollen bei einzelnen Probanden unter Butazolidin-Therapie sprechen ebenfalls für eine Kumulation.

Mit den vorliegenden Untersuchungen kann nicht entschieden werden, ob Phenylbutazon die Kontraktilität der Muskulatur selbst beeinflusst, ob die Wirkung lokal an dem intramuralen Nervenplexus zu suchen ist, oder ob eine indirekte Hemmung über den N. vagus bzw. Stimulation des Sympathicus erfolgt. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Verteilung der Antiphlogistica vom Typ des Phenylbutazon geben keine Erklärungen für die diskutierten Mechanismen einer Motilitätsbeeinflussung. Auch die Frage der Permeabilitätsbeeinflussung bzw. des Natrium-Kalium-Gradienten der Muskelzelle bleibt offen. Gegen eine zentral bedingte Vagolyse spricht die Dissoziation des Verhaltens von Sekretion und Motorik.

Für die gemeinsame Beurteilung der untersuchten Magenfunktionen stellt die Faktorenanalyse einen für die gastroenterologische Pharmakonprüfung neuen Versuch dar. Sie ist ein Zahlenäquivalent der Korrelation zwischen den geprüften Funktionen. Allerdings können den rechnerisch ermittelten Werten keine spezifischen Funktionseinheiten zugeordnet werden. Da zwischen dem Faktor, der die Motilität bestimmt, und den Einflüssen, welche die Sekretion verändern, keine Korrelation besteht, darf man auch auf Grund der Faktorenanalyse annehmen, daß unsere Befunde nicht über eine Vagusreizung erklärt werden können.

Da Phenylbutazon, besonders bei superaciden Patienten, Unverträglichkeitserscheinungen seitens des Magens bewirken kann, sind die Ergebnisse mit der Alkali-Manteltablette von besonderem Interesse. Auf Grund der kurzen Verweilzeit von Antacida im Magen wäre nur eine gleich lang anhaltende Säuredämpfung zu erwarten. Überraschenderweise bewirkten die Alkali-Manteltabletten nach Gabe über 9 Tage auch 16–18 h nach der letzten Dosis im Mittel eine verminderte aktuelle Acidität. Der klinische Effekt (Schmid u. Mitarb. [33]) und die Beeinflussung des Sekretvolumens sowie auch die gleichartige Wirkung auf die Motilität wie bei Phenylbutazon ohne Alkalimantel lassen darauf schließen, daß die Wirksubstanz resorbiert wurde. Aus der Faktorenanalyse läßt sich die Hypothese ableiten, daß Phenylbutazon einen Faktor beeinflusst, der vorwiegend Saftvolumen und Pepsinogenausscheidung/Zeiteinheit bestimmt, während die Alkali-Manteltablette einen in der Wirkung unabhängigen Faktor beeinflusst, der das pH und das Saftvolumen determiniert. Der abgegrenzte Motilitätsfaktor wird von beiden Medikamentenformen gleichartig verändert. Dabei bleibt jedoch ungeklärt, warum die Alkali-Manteltablette bei gleicher Wirkstoffmenge in dünn darm löslicher Form und einem Antacidum-Mantel einen grundsätzlichen Unterschied aufweist. In beiden galenischen Formen kann Phenylbutazon durch die Dragierung erst im Dünndarm freigesetzt werden. Außerdem wären selbst bei direktem Kontakt des Wirkstoffes mit der Magenschleimhaut keine Unterschiede im Verhalten der Acidität zu erwarten (vgl. Kirsner u. Ford [21, 22]). Möglicherweise bedingt die Motilitätsruhe eine längere Verweildauer des Antacidums im Magen. Zu diskutieren ist auch die induzierte Sekretionsruhe vom Antrum aus bei schwach saurem pH.

Antiphlogistische Substanzen sind klinisch nicht mehr zu entbehren. Komplikationen, vor allem von Seiten des Magen-Darm-Kanales, schränkten die lang dauernde hoch dosierte Gabe ein. Unverträglichkeiten für den Magen sind konstruktiv bei einer Sekretionssteigerung durch Antacida, bei einer angenommenen Motilitätssteigerung durch Spasmolytica zu beheben. Auf die nicht berechnete Indikation der Spasmolytica-Applikation wegen der eigenen Motilitätshemmung der Antiphlogistica vom Phenylbutazontyp haben wir früher hingewiesen (Schmid u. Mitarb. [34]). Klinisch läßt sich bestätigen, daß den verminderten Säure- und Pepsinogenwerten nach Verabreichung von Butazolidin-Alka-Manteltabletten eine bessere Verträglichkeit für den Magen entspricht. Dabei tolerierten Patienten, die nach Phenylbutazon Magensymptome entwickelten, gleiche Dosen in Form der Alkali-Manteltabletten gut. Dieser Befund stimmt mit klinischen Ergebnissen von Steinbrocker u. Mitarb. [39] bzw. Kirsner [20] überein, während Bonfils u. Mitarb. [5, 6] bzw. Zinn [47] einen therapeutischen Effekt verneinen. Daß auch nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen, insbesondere auf Grund der Motilitätshemmung, Ulcuspatienten nach wie vor von der Behandlung mit einem Pharmakon der Phenylbutazongruppe eliminiert werden sollten, sei besonders betont, da bei verminderter Motorik die Blutung „aus heiterem Himmel“ ohne subjektive Beschwerden auftreten könnte.

Zusammenfassung

1. Sekretvolumen, pH, Pepsinogen im Magensaft und Magenmotilität sowie die Pepsinogen-Ausscheidung im Harn wurden an 73 Patientinnen vor und nach Gabe von Placebo, Phenylbutazon (Butazolidin®) in Form handelsüblicher Dragées und Alkali-Manteltabletten (Butazolidin-Alka®) sowie von Oxyphenbutazon (Tanderil®) untersucht. Die Verteilung der Probandinnen und die Auswertung der Ergebnisse erfolgte nach statistischen Kriterien.
2. Placebo waren ohne Einfluß auf die Magensekretion. 800 mg Phenylbutazon/Tag bewirkten im subakuten Versuch bei normaciden Personen einen Anstieg der Säure- und Pepsinogenssekretion. Bei Untersuchungen mit der Ballonsonde trat dieser Effekt verstärkt auf. Nach Gabe von Butazolidin-Alka-Manteltabletten wurden eine Zunahme des Sekretvolumens, eine Verminderung der aktuellen Acidität und eine konstant bleibende Pepsinogen-

Ausscheidung beobachtet. Gleiche Dosen von Oxyphenbutazon führten nicht zu einer statistisch bedeutsamen Veränderung der Magensekretion.

3. Nach 9tägiger Zufuhr von Placebo war die Magenmotorik gegenüber der Voruntersuchung gesteigert. Phenylbutazon und Oxyphenbutazon bewirkten eine lang anhaltende Verminderung von Zahl und Amplitude der Magenkontraktionen.
4. Der Mechanismus der Wirkung entzündungshemmender Substanzen vom Typ des Phenylbutazon auf Sekretion und Motorik des menschlichen Magens wird diskutiert. Aus dem Vergleich mit klinischen Befunden ergibt sich, daß die geringere Stimulation der Säure- und Pepsinogen-Sekretion durch Oxyphenbutazon und Phenylbutazon-Alka-Mantel-tabletten einer besseren Verträglichkeit für den Magen entspricht.

Summary

The Effects of Anti-inflammatory Drugs on Secretion and Motility of the Human Stomach

1. The secretory volume, pH, and pepsinogen of the gastric juice as well as gastric motility and pepsinogen excretion in the urine were examined in 73 female patients before and after placebo, commercial phenylbutazone (Butazolidine®), phenylbutazone as tablets coated by an antacid preparation (Butazolidine-Alka®) or oxyphenbutazone (Tanderil®). The distribution of patients to the various groups and the evaluation of results were done by statistical criteria.
2. Placebo did not influence gastric secretion at all. 800 mg of phenylbutazone daily given for a period of 8 days increased gastric acid secretion in subjects with normal gastric acidity. This effect was augmented in experiments using gastric balloons. After treatment with Butazolidine-Alka a rise of secretory volume but a diminished acidity and constant values of gastric pepsinogen were observed. Oxyphenbutazone given in the same dosage did not influence gastric acid and pepsinogen secretion significantly.
3. Gastric motility was raised after 9 days of placebo administration, compared with controls. Phenylbutazone as well as oxyphenbutazone diminished the number and height of gastric contractions.
4. The mechanisms of the effects of phenylbutazone and related anti-inflammatory substances upon gastric secretion and motility in man has been dis-

cussed. By comparison with clinical experiments, the reduced stimulatory activity of oxyphenbutazone and alkaline-coated phenylbutazone tablets seems to correspond to the notion that these drugs will be tolerated better by the human stomach.

Literatur

- [1] Allgöwer, M., in: Die posttraumatische Entzündung und ihre Behandlung (herausg. von U. F. Gruber u. E. Wilhelm), S. 66. S. Karger AG, Basel — New York 1965
- [2] Anson, M. L., J. Gen. Physiol. **22**, 79 (1938)
- [3] Barczyk, W. u. Röth, G., Medizinische 1958, 170
- [4] Bellomo, A. e Fusco, E., Minerva gastroenterol. **2**, 71 (1956)
- [5] Bonfils, S., Hardouin, J. P. et Delbarre, F., C. R. Soc. Biol. (Paris) **148**, 881 (1954)
- [6] Bonfils, S., Hardouin, J. P., Richi, C., Delbarre, F. et Lambling, A., Bull. Soc. Méd. Hôp (Paris) **71**, 114 (1955)
- [7] Brauch, F., Z. ges. exp. Med. **86**, 829 (1933)
- [8] Burns, J. J., Rose, R. K., Goodwin, S., Reichen-thal, J., Horning, E. C., and Brodie, B. B., J. Pharmacol. exp. Therap. **113**, 481 (1955)
- [9] Burns, J. J., Yü, T. F., Dayton, P. G., Gutman, A. B., and Brodie, B. B., Am. New York Acad. Sci. **86**, 235 (1960)
- [10] Chatzipanagiotou, A., Die Funktionsuntersuchung des Magens mit pH-empfindlichen Subminiatursendern. Diss. Erlangen 1965
- [11] Christeas, N., Daskalakis, T. et Chrysos-pathis, P., Arch. Mal. Appar. dig. **45**, 237 (1956)
- [12] Code, C. F., Hightower jr., N. C., and Morlock, C. G., Amer. J. Med. **13**, 328 (1952)
- [13] Fisher, R. A., and Yates, F., Statistical Tables. 6th Ed. Oliver and Boyd, Edinburgh 1963
- [14] Giordano, M. e Odoardi, G. B., Gazz. int. Med. Chir. **60**, 21 (1955)
- [15] Heinkel, K. u. Baumer, A., Ärztl. Lab. **2**, 141 (1956)
- [16] Heinkel, K., Baumer, A. u. Henning, N., Klin. Wschr. **33**, 1099 (1955)
- [17] Heinkel, K. u. Breining, H., Gastroenterologia (Basel) **91**, 285 (1959)
- [18] Henning, N., Demling, L. u. Kinzlmeier, H., Klin. Wschr. **29**, 605 (1951)
- [19] Hirschowitz, B. I. and Streeten, D. H. P., J. Lab. Clin. Med. **50**, 209 (1957)
- [20] Kirsner, J. B., Am. Int. Med. **47**, 666 (1957)
- [21] Kirsner, J. B. and Ford, H., Gastroenterology **29**, 1 (1955)
- [22] Kirsner, J. B. and Ford, H., Gastroenterology **29**, 18 (1955)
- [23] Kuzell, W. C., Schaffarzick, R. W., Brown, B., and Mankle, E. A., J. Amer. med. Ass. **149**, 729 (1952)
- [24] Kuzell, W. C., Schaffarzick, R. W., Nangler, W. E., and Mankle, E. A., Arch. int. Med. **92**, 646 (1953)
- [25] Merten, R., Z. ges. exp. Med. **123**, 332 (1954)
- [26] Merten, R., Acta Med. Scand. Suppl. **507**, 192 (1955)
- [27] Merten, R., Fetscher, W. u. Spiegelhoff, W., Z. klin. Med. **154**, 33 (1956)
- [28] Merten, R. u. Spiegelhoff, W., Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **59**, 390 (1953)
- [29] Plainos, T. C., Nikitopulu, G. K., and Vukydis, P. K., in Verh. 2. Weltkongreß Gastroenterol., München

1962. Bd. 2: Aktuelle Probleme der Erkrankungen des Magen-Darm-Kanals, S. 97. S. Karger AG, Basel — New York 1963
- [30] v. Rechenberg, H. K., Butazolidin, Phenylbutazon. 2. Aufl. G. Thieme, Stuttgart 1961
- [31] Rümke, C. L., and De Jonge, H., in: Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics (ed. by D. R. Laurence and A. L. Bacharach) 1, 47 Academic Press, London -- New York 1964
- [32] Schmid, E., Braunhofer, J. u. Frik, W., *Bibl. gastroenterol.* 5, 248 (1962)
- [33] Schmid, E., Heinkel, K., Tauber, O. u. Hubmann, J., *Schweiz. med. Wschr.* 95, 1204 (1965)
- [34] Schmid, E., Tauber, O. u. Heinkel, K., Vortrag, 19. Tagg. dtsch. Ges. Verdau.-Stoffw. Krankh., Wiesbaden 1964; *Gastroenterologia Suppl. ad Vol.* 104, 224 (1965)
- [35] Skoryna, S. C., in: Pathophysiology of Peptic Ulcer (ed. by S. C. Skoryna), S. 481, Mc Gill Univ. Press, Montreal 1963
- [36] Spiro, H. M., and Milles, S. S., *New Engl. J. Med.* 263, 286 (1960)
- [37] Spiro, H. M., Reifenstein, R. W., and Gray, S. J., *J. Lab. Clin. Med.* 35, 899 (1950)
- [38] Stavney, L. S., Kato, T., Savage, L. E., Harkins, H. N., and Nyhus, L. M., *Surg. Gynecol. Obstetr.* 118, 1269 (1964)
- [39] Steinbrocker, O., Berkowitz, S., Ehrlich, M., Elkind, M., and Carp, S., *J. Amer. Med. Ass.* 150, 1087 (1952)
- [40] Varro, V., and Csernay, L., in: Pathophysiology of Peptic Ulcer (ed. by S. C. Skoryna), S. 291. Mc Gill Univ. Press, Montreal, 1963
- [41] Varro, V., Faredin, J. u. Novaszal, F., *Klin. Wschr.* 30, 108 (1952)
- [42] Watt, J. and Wilson, C. W. M., *Gastroenterology* 37, 87 (1959)
- [43] Westphal, O., Lüderitz, O. u. Keiderling, W., *Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss.* 8, 100 (1952)
- [44] Whitehouse, M. W., *Nature (London)* 194, 984 (1962), in: Non-steroidal Anti-inflammatory drugs (ed. by S. Garattini and M. N. G. Dukes), S. 52. International Congress Series 82, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1965
- [45] Wilhelmi, G., *Schweiz. med. Wschr.* 79, 577 (1949)
- [46] Wilhelmi, G., *Arzneim.-Forsch.* 10, 129 (1960)
- [47] Zinn, W., *Schweiz. med. Wschr.* 84, 125 (1954)

Anschr. d. Verf.: Dr. O. Tauber, PD Dr. E. Schmid, Prof. Dr. K. Heinkel, Prof. Dr. N. Henning, Medizinische Klinik der Universität, 852 Erlangen, Krankenhausstr.

Verantwortlich für die Redaktion: Dr. W. Saenger. Verlag: Editio Cantor, 796 Aulendorf i. W. Ruf: Aulendorf (07 525) 431. — Druck: Vereinigte Buchdruckereien, A. Sandmaier & Sohn, 7952 Bad Buchau.

Bezugsbedingungen: Die Zeitschrift erscheint monatlich einmal. Sie kann vom Verlag oder durch eine Buchhandlung bezogen werden. Der Bezugspreis beträgt im Abonnement pro Halbjahr (6 Hefte) 35,— DM einschl. Versandkosten. Das Einzelheft kostet 6,— DM einschl. Versandkosten. Kostenlose Probehefte liefert der Verlag auf Anforderung. Auslandsabonnements errechnen sich einschließlich Versand auf der Basis von 78,— DM pro Jahr.

Lebenslauf

Am 31. 3. 1931 wurde ich als Sohn des Hoteliers Wilhelm Tauber und seiner Ehefrau Frieda, geb. Spitzenberger, zu Obermoldau geboren. Nach 5 Klassen Volksschule in Obermoldau besuchte ich von 1942 bis 1945 die Oberrealschule in Prachatitz. Ende des Jahres 1945 flüchtete ich aus dem Sudetenland und trat im Januar 1946 in die Oberrealschule in Passau ein, wo ich bis 1949 blieb. Danach besuchte ich bis 1952 die Oberrealschule in Cham und legte dort am 14. 7. 1952 die Reifeprüfung ab.

Nach einer 2-jährigen kaufmännischen Lehre war ich bis 1957 als Reisebüroexpedient tätig. Das Medizinstudium begann ich mit dem WS 1957/58 in Würzburg. Im Juli 1959 machte ich an der Universität Mainz das Vorphysikum und im April 1961 in Erlangen das Physikum.

Den klinischen Teil meines Studiums absolvierte ich an der Universität Erlangen-Nürnberg, das medizinische Staatsexamen bestand ich am 17. Februar 1965 mit der Gesamtnote „gut“. Seitdem arbeite ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen.

